



# **Universidad Nacional Mayor de San Marcos**

**Universidad del Perú. Decana de América**

**Facultad de Medicina**

**Escuela Profesional de Nutrición**

## **Efecto de la administración del esferificado de la suspensión de harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ en la gastroprotección en ratas.**

### **TESIS**

**Para optar el Título Profesional de Licenciada en Nutrición**

### **AUTOR**

**Yelena Yaneth HILARIO CHUQUILLANQUI**

### **ASESORES**

**Miguel Hernán SANDOVAL VEGAS**

**Oscar Gustavo HUAMÁN GUTIÉRREZ (Coasesor)**

**Lima, Perú**

**2020**



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

## Referencia bibliográfica

---

Hilario Y. Efecto de la administración del esferificado de la suspensión de harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ en la gastroprotección en ratas [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Escuela Profesional de Nutrición; 2020.

---

## Información complementaria

Código ORCID del asesor (es)	0000-0001-9498-8811
Autor	Yelena Yaneth Hilario Chuquillanqui
DNI (Obligatorio) o Pasaporte /carnet de extranjería (sólo extranjeros)	70904861
Asesor DNI (Obligatorio)	Miguel Hernán Sandoval Vegas 08754382
Código ORCID del autor	No
Grupo de investigación	SALUTARIS CIBUS ET PLANTAE
Financiamiento	INNOVATE PERU. Idibios-078
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación (incluirse localidades y/o coordenadas geográficas).	Centro de investigación de Bioquímica y Nutrición – Facultad de Medicina - UNMSM
Año o rango de años que la investigación abarcó.	2 años



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
*Universidad del Perú. Decana de América*

*Facultad de Medicina*

**Escuela Profesional de Nutrición**

**«Año de la universalización de la salud»**

**ACTA N° 007-2020 SUSTENTACIÓN DE TESIS EN MODALIDAD VIRTUAL  
PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE LICENCIADO EN NUTRICIÓN<sup>1</sup>**

**Autorizado por RD-0608-2020-D-FM**

**1. FECHA DE LA SUSTENTACIÓN : 06 DE JULIO 2020**

HORA INICIO : 11:30 am

HORA TÉRMINO : 12:22 pm

**2. MIEMBROS DEL JURADO**

PRESIDENTE : Mag. Ivonne Isabel Bernui Leo - Docente Principal

MIEMBRO : Q.F. Rosa Lorenza Oriondo Gates - Docente Asociada

MIEMBRO : Mag. Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo - Docente Asociado

ASESOR : Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas - Docente Principal

**3. DATOS DEL TESISISTA**

APELLIDOS Y NOMBRES : Hilario Chuquillanqui Yelena Yaneth

CÓDIGO : 14010570

R.R. DE GRADO DE BACHILLER : 012252-2020-R/UNMSM

TÍTULO DE LA TESIS\*: Efecto de la administración del esferificado de la suspensión de  
harina de tocosh de *Solanum tuberosum* "papa" en la  
gastroprotección en ratas.

\*(Aprobado con RD N° 0314-D-FM-2019)

---

<sup>1</sup> Datos de la plataforma virtual institucional del acto de sustentación:

https: <https://medical-int.zoom.us/j/92482740827>

ID: 924 8274 0827

Grabación archivada en GRABACIONES-SUSTENTACIÓN

DRIVE: SECRETARIA/4-SUSTENTACIÓN/7-YELENA-YANEH-HILARIO-CHUQUILLANQUI



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
*Universidad del Perú. Decana de América*

*Facultad de Medicina*

**Escuela Profesional de Nutrición**

**«Año de la universalización de la salud»**

**4. RECOMENDACIONES:**

.

**5. NOTA OBTENIDA**

18 (En números)

**DIECIOCHO** (En letras)

**6. PÚBLICO ASISTENTE**

No	Nombre y Apellidos	DNI
1	Brighet Yoselin Hilario Bendezu	74284372
2	Francisco Marquina Sánchez	72403196
3	Jossue Humberto Paredes Contreras	70569362
4	Sergio Fernando Cornetero Vidaurre	71618975
5	Paola Ojeda Arce	48072258
6	Oscar Gustavo Huamán Gutiérrez	10454580
7	Olenka Isabel Puelles Samaniego	77476759
8	Jacinto Cueva Edin Félix	47584736
9	Gabriela Rojas Limache	76830278
10	Horly Cabello Fernández	44834440
11	María José Gavilán Huarcaya	78014213



**Universidad Nacional Mayor de San Marcos**  
*Universidad del Perú. Decana de América*

*Facultad de Medicina*

**Escuela Profesional de Nutrición**

**«Año de la universalización de la salud»**

**7. FIRMAS DE LOS MIEMBROS DEL JURADO**

Estando de acuerdo con la presente acta, el Jurado de Sustentación firma en señal de conformidad.

Mag. Ivonne Isabel Bernui Leo

Docente Principal

Presidente

Q.F. Rosa Lorenza Oriundo Gates

Docente Asociada

Miembro

Mag. Lázaro Rubén Valdivieso Izquierdo

Docente Asociado

Miembro

Dr. Miguel Hernán Sandoval Vegas

Docente Principal

Asesor



## **DEDICATORIA**

Dedico la presente tesis a mis padres Francisco Hilario Felipe y Wilda Chuquillanqui Casimiro, por su apoyo incondicional a lo largo de los años y durante el desarrollo de la tesis.



## AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme la fortaleza para terminar el presente trabajo.

A mis padres, por todo su apoyo y paciencia durante el desarrollo de este trabajo.

A mis hermanas Mirella, Diana y a mi hermano Rodrigo, por confiar en mí, por su apoyo incondicional y por tenerme mucha paciencia.

A mis familiares, en especial a mi abuelita Felipa que siempre me motivo en conseguir mis metas.

Al Dr. Miguel Sandoval por su conocimiento y contribución con esta tesis.

Al Dr. Oscar Huamán por su apoyo, sus enseñanzas y sobre todo por su tiempo brindado en el asesoramiento de la presente tesis.

A INNOVA Perú por el financiamiento de la presente tesis.

Al Centro de Investigación en Bioquímica y Nutrición “Alberto Guzmán Barrón” de la Facultad de Medicina de la UNMSM por brindar sus instalaciones para el desarrollo de la presente tesis.

A los docentes investigadores pertenecientes al equipo de investigación, quienes brindaron su tiempo y apoyo en la ejecución de la presente tesis.

A la Escuela Profesional de Nutrición por la formación profesional brindada.

A mis compañeros de laboratorio, que me brindaron su apoyo en la ejecución de la tesis

A mis mejores amistades que me apoyaron en toda mi carrera universitaria y que siempre confiaron en mí.

A Eddy por todo su apoyo durante los años de estudios y durante la ejecución de la tesis.

## Contenido

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	Hipótesis / Objetivos .....	12
	2.1 Hipótesis .....	12
	2.2 Objetivos .....	12
III.	METODOLOGÍA .....	13
	3.1 Tipo de Investigación.....	13
	3.2 Materiales .....	13
	3.3 Unidad de análisis .....	13
	3.4 Tamaño de muestra.....	13
	3.5 Variables .....	14
	3.6 Operacionalización de variables:.....	14
	3.7 Plan de Procedimiento: .....	15
	3.7.1 Obtención de la muestra a ensayar .....	15
	3.7.2 Preparación del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de Solanum .....	15
	3.8. Diseño experimental .....	15
	3.8.1 Acondicionamiento de los animales.....	15
	3.8.2 Evaluación del efecto gastroprotector:.....	15
	3.9 Determinación de Indicadores bioquímicos .....	16
	3.10 Determinación de Indicadores Morfológicos.....	17
	3.11 Análisis de Datos.....	18
	3.12 Aspecto Ético .....	18
IV.	RESULTADOS.....	19
	4.1 Niveles de moco gástrico .....	19
	4.2 Niveles de Lipoperoxidacion en el tejido gástrico .....	19
	4.3 Niveles del perfil de GSH .....	20
	4.4 Nivel de lesiones gástricas .....	21
	4.5 Lecturas histológicas .....	24
V.	DISCUSIÓN .....	26
VI.	CONCLUSIONES.....	34
VII.	RECOMENDACIONES .....	35
VIII.	REFERENCIA BIBLIOGRAFÍA .....	36

## ÍNDICE DE FIGURAS

### Análisis macroscópico

<b>Figura 1. Grupo I (Mucosa normal).....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 2. Grupo II (Injuria con etanol).....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 3. Grupo III (Sucralfato (500mg/kg) + Etanol).....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 4. Grupo IV (Esferificado 500 mg/kg + Etanol).....</b>	<b>23</b>
<b>Figura 5. Grupo V (Esferificado 1000 mg/kg + Etanol).....</b>	<b>23</b>

### Análisis histológico

<b>Microfotografía 1. Grupo I (Mucosa normal).....</b>	<b>25</b>
<b>Microfotografía 2. Grupo II (Injuria con etanol).....</b>	<b>25</b>
<b>Microfotografía 3. Grupo III (Sucralfato 500mg/kg + Etanol).....</b>	<b>25</b>
<b>Microfotografía 4. Grupo IV (Esferificado 500 mg/kg + Etanol).....</b>	<b>25</b>
<b>Microfotografía 5. Grupo V (Esferificado 1000 mg/kg + Etanol).....</b>	<b>25</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 01. Niveles de moco gástrico según grupos.....</b>	<b>19</b>
<b>Tabla 02. Niveles de Lipoperoxidación en homogenizado de tejido gástrico según grupos.....</b>	<b>20</b>
<b>Tabla 03. Niveles del perfil de GSH en homogenizado de tejido gástrico según grupos.....</b>	<b>21</b>
<b>Tabla 04. Lesiones de tejido gástrico según grupos.....</b>	<b>22</b>

## LISTA DE ANEXOS

<b>ANEXO I. Escala de ulceración de Marhuenda (CYTED).....</b>	<b>43</b>
<b>ANEXO II. Administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de “<i>Solanum tuberosum</i>” (papa).....</b>	<b>44</b>
<b>ANEXO III. Imágenes del procesamiento de la tesis.....</b>	<b>45</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto gastroprotector de la administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ frente al etanol en ratas. **Materiales y Métodos:** Estudio experimental puro, con un grupo control y un post prueba. Se utilizaron 30 ratas machos *Rattus norvegicus* cepa Holtzman y esferificado de la Suspensión de harina de Tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’. Las ratas estuvieron en ayuno por 12 horas, aleatoriamente fueron distribuidas en cinco grupos recibiendo el siguiente tratamiento: Agua 10 ml/kg de peso para los grupos I y II, Sucralfato 500 mg/kg para el grupo III y Esferificado de la suspensión de la harina 500 mg/kg y 1000 mg/kg para los grupos IV y V respectivamente. Transcurrido una hora se administró etanol al 70% a los grupos II – V. Luego de una hora los animales fueron sacrificados para extraer los estómagos y poder ser evaluados. Se realizó la prueba Shapiro Wilk para evaluar la simetría. Se aplicó ANOVA a los indicadores simétricos (GSH, GSH total y Lipoperoxidación) y la prueba Kruskal Wallis al indicador asimétrico (moco y GSH/GSSG). **Resultados:** Se observó un mayor nivel de moco gástrico en los grupos a dosis de extracto; con un  $p < 0,05$ , un mayor perfil de relación de GSH/GSSG en el grupo IV y un menor nivel de Lipoperoxidación en el grupo IV y V ( $p < 0,05$ ). Se evidenció un menor índice de lesión en los grupos IV y V, confirmado por el análisis histológico. **Conclusiones:** El esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’, presenta efecto gastroprotector frente al etanol en ratas.

**PALABRAS CLAVES:** esferificado, *Solanum tuberosum*, etanol, gastroprotección.

## ABSTRACT

**Objective:** To determine the gastroprotective effect of the administration of the spherification of the suspension of the Tocosh flour of *Solanum tuberosum* "potato" against ethanol in rats. **Materials and Methods:** Pure experimental study, with a control group and a subsequent test. 30 male rats *Rattus norvegicus* Holtzman strain and spherified from the Tocosh Flour Suspension of *Solanum tuberosum* 'potato' were used. The rats received fasting for 12 hours, were randomly distributed into five groups receiving the following treatment: Water 10 ml / kg of weight for groups I and II, Sucralfate 500 mg / kg for group III and Spherified suspension of the flour 500 mg / kg and 1000 mg / kg for groups IV and V respectively. After one hour, 70% ethanol was administered to groups II - V. After one hour, the animals were sacrificed to remove the stomachs and to be evaluated. The Shapiro Wilk test was performed to assess symmetry. ANOVA was applied to the symmetric indicators (GSH, total GSH and Lipoperoxidation) and the Kruskal Wallis test to the asymmetric indicator (mucus and GSH / GSSG). **Results:** A higher level of gastric mucus was detected in the groups at extract doses; with a  $p < 0.05$ , a higher GSH / GSSG ratio profile in group IV and a lower level of lipoperoxidation in groups IV and V ( $p < 0.05$ ). A lower injury rate was evident in groups IV and V, confirmed by histological analysis. **Conclusions:** The spherification of the suspension of the Tocosh flour of *Solanum tuberosum* 'potato', presents a gastroprotective effect against ethanol in rats.

**KEY WORDS:** spherified, *Solanum tuberosum*, ethanol, gastroprotection.

## I. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades gastrointestinales afectan con frecuencia a la población mundial, convirtiéndose en una de las principales causas de muerte. (1) Una de estas enfermedades es la úlcera péptica, según datos epidemiológicos la úlcera duodenal presenta una mayor incidencia entre los 55 a 65 años, sin embargo, la úlcera gástrica en varones, presenta una incidencia alta a partir de los 25 años, y en el caso de las mujeres a partir de los 45 años. (2)

La prevalencia de úlcera gastroduodenal está relacionada con la infección por *Helicobacter Pylori*, que es una de las bacterias más comunes y que afecta alrededor del 60% de la población en el mundo. En el Perú la infección por esta bacteria ha permanecido invariable en la población de nivel socioeconómico bajo, pero ha disminuido en los estratos socioeconómicos medio y alto; esto podría estar relacionado al acceso de agua potable. (3)

En los últimos años se ha observado con mayor frecuencia que la población está optando por el uso de la medicina tradicional para aliviar sus dolencias. El tocosh es un alimento conseguido de la fermentación del tubérculo papa, es usada de forma medicinal y alimenticia generalmente en las zonas de la sierra del Perú. Sin embargo, es un alimento poco conocido y consumido por la población peruana, relacionado probablemente por el olor desagradable que emana. (4)

Según Ccapa (2017) indica que su consumo se ve limitado por aspectos organolépticos como el mal olor, el estudio muestra que de un total de 384 encuestados, el 72% conoce el alimento tocosh; respecto al olor un 55% indica que es insoportable y solo el 35% lo consume cada mes. (5)

Por tal motivo la búsqueda de una técnica que contribuya a eliminar el olor es una alternativa que lograría contribuir al aumento del consumo de la



harina de tocosh. La microencapsulación es una técnica de envasado o empaquetamiento de sustancias sólidas, líquidas o gaseosas, donde se utiliza un material polimérico como encapsulante. En la industria de alimentos esta técnica ha ido en incremento, siendo una de sus principales características el enmascarar el mal sabor o el mal olor de la sustancia microencapsulada. (6)

La úlcera péptica es una de las patologías con alto porcentaje de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, aproximadamente entre el 5 al 10% de las personas manifiesta algún síntoma de la enfermedad durante su vida. Sin embargo, hay estudios que mencionan que cerca de la mitad de estos pacientes son asintomáticos. (7)

Actualmente los mayores casos de úlcera duodenal y gástrica es por infección de *H. pylori*, aproximadamente el 50 % de la población adulta la presenta. (2) En países en vías de desarrollo la prevalencia de esta bacteria llega al 90%, mientras que en países desarrollados al 50%. (8)

Se ha descrito que el uso de inflamatorios no esteroideos (AINES) conlleva al desarrollo de eventos gastrointestinales, con graves complicaciones como sangrado, perforaciones y obstrucción. En el estudio realizado por Castellanos y col, en 175 pacientes con diagnóstico de una enfermedad reumática que mantuvieron tratamiento con AINES, se encontró que el 41,1% de los pacientes son considerados de alto riesgo gastrointestinal, de estos el 75% consumía inhibidores de bomba de protones, en cuanto a los hallazgos endoscópico el 53,71% presenta erosiones lineales, seguido de eritema, que se observa en 40,57% de los pacientes. (9)

El cáncer gástrico presenta una alta tasa de mortalidad en el Perú, estando relacionado por la infección de *Helicobacter Pylori*. En un estudio realizado por Pareja y col (2017) en 140 pacientes, observó una prevalencia de esta bacteria en un 63,36 %, cercano a lo reportando en países como México (52,2%) y Corea (52,9%); en relación al sexo países

como Alemania y China muestra mayor prevalencia en varones; en comparación a lo reportado por Pareja que fue en mujeres que mostraba mayor prevalencia. (10)

En países como Estados Unidos, la úlcera péptica y sus consecuencias muestra su gran impacto a nivel económico, mostrando gastos anuales en 10 billones de dólares. (11) A esto se suma las perdidas por la baja productividad de trabajo, ascendiendo a 5,65 billones de dólares. (12)

El estómago es un órgano ubicado en el cuadrante superior e izquierdo del abdomen, parte del epigástrico, fracción de la región umbilical y el hipocondrio izquierdo. Se ubica por debajo de la cúpula diafragmática izquierda y el lóbulo izquierdo del hígado, en la parte superior con el colon transversal y anterior al páncreas. Tiene un tamaño de 25 cm en su eje longitudinal, 12 cm en su eje transversal y 8 cm en su eje anteroposterior. El volumen gástrico es de 1200 mL aproximadamente en adultos. (13) (14)

El estómago tiene la similitud de una J, presentando una curvatura menor y mayor, donde se observa cuatro secciones: el Cardias, considerada la porción de unión gastroesofágica más estrecha, el fondo que tiene una conformación cupular comúnmente repleto de gases, el Cuerpo es la sección más amplia donde se forma el quimo y el Antro Píloro parte donde se encuentra el esfínter pilórico grueso. (15)

El estómago está conformado por cuatro capas las cuales son: serosa, muscular, mucosa, submucosa. La mucosa es una capa aterciopelada, blanda y gruesa (14), conformada por un epitelio cilíndrico simple en cuya profundidad se encuentra la lámina propia que está compuesta por tejido conjuntivo laxo con numerosa vascularización, una gran cantidad de células cebadas, fibroblastos, linfocitos, células plasmáticas y células del músculo liso. (15)

La capa submucosa del estómago es de consistencia laxa, posee tejido conjuntivo denso, irregular y fibroelástico, muestra una red vascular y un

plexo nervioso ganglionar submucoso (Meissner) cuya función es de controlar la motilidad de la mucosa. (14) (15)

La capa muscular está conformada por capas de musculo liso los cuales son tres, la capa oblicua interna observada en el cardias, longitudinal externa que se observa en el cardias y el cuerpo, y la capa circular media presente en todo el estómago. La capa serosa gástrica está integrada por tejido conjuntivo subseroso, delgado y laxo, que envuelto por epitelio escamoso, simple, liso y húmedo. (15)

La secreción gástrica consta de tres fases, la cefálica, gástrica e intestinal. La primera se presenta por la percepción visual de la comida, aumentando el estímulo vagal, como probar, oler o tragar. La gástrica se da mediante el efecto químico de los alimentos, teniendo como mediador principal a la gastrina. La fase intestinal es encargada de un menor porcentaje de secreción gástrica en reacción a la comida. (16)

La secreción gástrica está regulada por señales endocrinas, paracrinas y neurocrinas. La colescitoquinina (CCK), un neurotransmisor, se encarga de la liberación de la gástrica en unión a las células G, este neurotransmisor se enlaza al receptor CCK2 de las células similares a las enterocromafines (ELC) y la célula parietal. Estas ELC producen la liberación de histamina, principal estimulador paracrino, sintetizada por la acción de la enzima histidin carboxilasa (HDC), la histidina actuará en las células parietales en sus receptores  $H_2$  acelerando la liberación del ácido. (16)

El ácido es formado exclusivamente en las células parietales, donde el agua del citoplasma se disocia en iones de hidrógeno e hidroxil, los iones de hidrógeno ( $H^+$ ) son los que serán rápidamente liberados hacia el canalículo donde se realiza el intercambio por iones potasio mediante la enzima H-K-ATPasa. Bajo la intervención de la anhidrasa carbónica los iones hidroxil ( $OH^-$ ) capturan el dióxido de carbono proveniente del metabolismo celular formando iones de bicarbonato ( $HCO_3^-$ ), los cuales

para el intercambio por iones de cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) se transportan hacia el líquido extracelular. Este cloruro es secretado hacia el canalículo por los canales de cloro y se unirá con los iones de hidrogeno formando así el ácido clorhídrico ( $\text{HCl}$ ), hacia el canalículo también es arrastrado el agua por osmosis, obteniendo como producto final agua,  $\text{HCl}$  (150-160 mEq/L),  $\text{KCl}$  (15 mEq/L) y  $\text{NaCl}$  en mínimas concentraciones. (16)

Por otro lado se realiza la producción del moco, que es secretado por las células epiteliales y está formado por grandes glicoproteínas, mucinas y agua. El estómago presenta dos tipos de mucinas, la MUC6 y MUC5AC que son secretadas por las células del cuello y mucosas superficiales respectivamente; interviniendo en la señalización de transducción y fenómeno de adhesión. Las dos capas que el moco gástrico presenta son importantes, la interna o conocida como moco visible, tiene la función de protección contra el ácido corrosivo, mantiene el pH neutro (7,0) debido a la alta concentración de bicarbonato y también presenta un recubrimiento gelatinoso, las moléculas mucinas entrelazan por puente disulfuro lo que le da una consistencia altamente viscosa. En cambio, la capa externa es menos viscosa, en vista de la falta de enlaces disulfuro de las moléculas de mucina, esta capa se une a los agentes nocivos de los alimentos y se desprende y libera constantemente óxido nítrico. (17)

La mucosa gástrica al exhibirse a ciertas entidades lesivas tales como AINES, ácidos biliares, toxinas de *Helicobacter pylori*, o alcohol, producen cambios morfológicos y funcionales en la mucosa. Este daño a la mucosa empieza en la superficie hidrofóbica, seguida de la superficie epitelial y por último llega a las profundidades de la mucosa (células parietales y principales) y células endoteliales microvasculares. Todo ello favorece a sustancias ulcerogénicas que se introducen a nivel de la mucosa expulsando mediadores proinflamatorios, por consiguiente darse el daño celular directo, esta se representa con el desarrollo de ulceraciones en la mucosa. (18)

La gastritis es considerada una enfermedad inflamatoria, que es producida por factores exógenos y endógenos. (19). Uno de los agentes causantes es el *Helicobacter pylori*, su colonización es facilitada por la inhibición de la producción de ácido clorhídrico (HCL) y la neutralización de este por el amonio producido por la acción de la ureasa bacteriana. (20) Los linfocitos CD8+, linfocitos B CD20+ generan Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), como también el aumento de Interleucina 8 (IL-8) las que actuarán en las células gástricas llevando a la apoptosis. (21)

Por otro lado, el consumo de los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) a nivel de la mucosa gastroduodenal, manifiesta una acción tóxica. Actúa a nivel local logrando ser rápidamente reversible y una acción sistémica, donde hay una reducción en la producción de prostaglandinas mediante la inhibición de la COX. Los AINEs también actúan reduciendo la producción de agentes gastroprotectoras, como el bicarbonato y el moco gástrico, provocando daño en la red vascular mediante la oxidación de lípidos, proteínas y DNA, causando daño en la mucosa gástrica. (22)

El etanol también genera lesiones en la mucosa, induciendo al daño mediante la generación de radicales libre, produciendo lesión y erosión en la mucosa gástrica. Por otro lado hay un incremento de la peroxidación lipídica y descenso del contenido de GSH. Ante la presencia del daño por etanol sobre la mucosa, los antioxidantes intracelulares tales como el  $\alpha$ -tocoferol y glutatión resultan deficientes conllevando a un gran daño oxidativo. (22)

El tocosh significa en quechua arrugado y fermentado (23) es producto de una tecnología andina de conservación de alimentos, donde la papa es sometida a un proceso de fermentación-putrefacción de forma artesanal. Para la elaboración del tocosh de forma tradicional, se introducen las papas en pozas de profundidad de dos o más metros, cerca alguna corriente de agua o un río. Seguido se cubre con piedras y pajas secas, donde el agua cubrirá todo el contenido y se filtrará, por un periodo de 2

a 6 meses para convertirse en tocosh, listo para ser retirado y consumido.  
(4)

La papa pertenece a la familia de las *Solanáceas*, es originario de América del Sur y está entre los cuatro primeros cultivos del mundo, posterior al trigo, maíz y arroz, existiendo en el Perú aproximadamente 3000 variedades. (24)

La papa aporta altos contenidos de violaxantina, luteína y zexantina; ácidos fenólicos, siendo el ácido clorogénico el más abundante; flavonoides, principalmente la catequina y epicatequina; y pequeñas cantidades de alfa y beta carotenos. (25) También se evidencia la presencia de vitamina C. (25) (26) En relación a la presencia de lípidos, el  $\alpha$ -tocoferol es el que se encuentra presente en la papa (27), por otro lado se ha reportado la presencia de un gran aporte probiótico al final de la fermentación, debido a la presencia de *Lactobacilos*. (28)

Según se reporta en ensayos fitoquímicos, el tocosh de papa presenta metabolitos secundarios como los compuestos fenólicos, alcaloides, flavonoides, triterpenoides, así como también aminoácidos libres. (29) Estos datos fueron similares a lo reportado por Sandoval en el 2015. (30)

Por otro lado Naupari et al (1993) reportó la presencia de esteroides, triterpenos, flavonoides, compuestos fenólicos, alcaloides, cumarinas y taninos en el tocosh de papa. (31) Según Gutiérrez (2010) indica que los componentes son mayormente de naturaleza polar presentando azúcares reductores, aminoácidos, alcaloides y esteroides. Los procesos de germinación y fermentación conllevan a la modificación de sus compuestos, favoreciendo el valor nutritivo. (32)

Loli et al (2016) realizaron un estudio donde evaluaron la gastrorregeneración con úlceras mediante la acción del Tocosh de papa. Se indujo al daño tras la administración con etanol al 70% (10mL/kg), donde se observó que la dosis de 800 mg/kg presenta un efecto

regenerativo en la mucosa gástrica en el rango de las 48 a 72 horas de tratamiento peroral en comparación al fármaco usado (Omeprazol) a 40 mg/kg de peso, concluyendo la presencia de la actividad regenerativa. (33)

En el año 2015, Sandoval y col. realizaron un estudio donde evalúa la capacidad antioxidante y el efecto citoprotector del tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ en la mucosa gástrica de animales de experimentación. Después de administrado el tocosh se indujo al daño utilizando etanol 70° (10 mL/kg) observándose que la dosis de 1 800 mg/kg protegió un 97% del área de la mucosa gástrica, 2 700 mg/kg un 95% y la de 900 mg/kg, 88% ( $p<0,05$ ). La dosis de 2700 mg/kg en comparación con el fármaco Sucralfato presentó mejor actividad antioxidante, concluyendo la presencia del efecto gastroprotector y capacidad antioxidante. (30)

Romero (2017), evaluó la capacidad gastroregenerador del tocosh de *Zea mays* “maíz blanco”, se administró etanol al 70% vía per-oral y luego se administró el tratamiento con tocosh por tres días, observándose que la dosis que presentó mayor producción de moco y GSH fue las dosis baja (5 ml/kg), así como los niveles de menores de Lipoperoxidacion también lo presento la dosis baja, Estos resultados lo atribuye a la presencia de ácidos grasos, almidón, riboflavina, zinc y cobre. (34)

Sin embargo, de acuerdo con Ccapa (2017) su consumo se ve limitado por aspectos organolépticos como el mal olor, por tal motivo la microencapsulación representa una opción de ser evaluada. (5)

El microencapsulado es una técnica que se utiliza para preservar y proteger ingredientes, que son mantenidas dentro de una matriz con el objetivo de preservarlos frente a condiciones ambientales, recubriéndolas con una película de carbohidratos u polímero. (35) (36)

Es utilizada en diversas áreas como la farmacéutica, alimentaria, cosmética entre otros, y contribuye a mejorar ciertos criterios como el

color, olor y apariencia en los productos. En la industria alimentaria su utilización ha incrementado debido a la protección que brinda a los materiales encapsulados frente a factores como la humedad y el calor conllevando a mejorar su estabilidad y viabilidad. (37)

Existen diversas técnicas de microencapsulación, una de ellas es la esferificación que consiste en la formación de esferas mediante la gelificación de un líquido que se sumerge en un baño, estas esferas obtenidas pueden ser manipuladas ya que son flexibles. Uno de los propósitos de esta técnica es corregir ciertas características de los alimentos y fomentar nuevas expectativas por los consumidores. (38)

Como materiales encapsulantes hay una diversidad de polímeros naturales y sintéticos, del cual se debe considerar ciertas características que dependerá de la sustancia a encapsular, el tipo de proceso de encapsulación y el destino final de las microcápsulas. También es importante considerar ciertas propiedades que debe presentar el material encapsulante como la baja viscosidad a altas concentraciones, ser soluble en agua, brindar protección máxima a la sustancia encapsulada, ser de bajo costo y no poseer sabor. (6)

Los alginatos son polisacáridos que se localizan en las algas pardas exactamente en sus paredes celulares, estas también son producidas por bacterias no patógenas como *Azobacter vinelandi*. (39) El Alginato es descrito como un polisacárido lineal hidrofílico y poliónico, constituido por dos monómeros en su estructura, el ácido  $\beta$ -D-manurónico (M) y el ácido  $\alpha$ -L-gulurónico (G). Se organizan conformando homopolímeros tipo G(-GGG-), M-bloques (-MMM-) o heteropolímeros donde los bloques M y G se alternan (-MGMG-). (40) Los alginatos en la biotecnología tienen una importante aplicación, que es la habilidad de formar geles estables mediante la unión de dos cadenas adyacentes (G) con el  $\text{Ca}^{++}$ , elaborando puntos de encaje que contribuyen a estabilizar la configuración del gel, siendo esta utilizada como microcápsula. (36)



Este polímero es considerado como material encapsulante más común, ha demostrado ser biodegradable, biocompatible y no ser toxico; por tal motivo se ha utilizado ampliamente en diversas industrias como la alimentaria. (37) Sin embargo, la utilización del Alginato es limitado, si se expone a valores de pH bajo conlleva a una degradación rápida y descarga del componente activo, pero en presencia de policationes como el quitosano forman complejos fuertes, teniendo como resultados una mejor estabilidad química, mecánica y mejor efectividad de la microencapsulación. (41)

Por otro lado, el quitosano es un polisacárido que se obtiene de la desacetilación de la quitina obtenida del citoesqueleto de los crustáceos. Este polímero es un polielectrólito catiónico que responde a ciertos estímulos externos como la temperatura, el pH y la fuerza iónica del medio. (42) Químicamente está conformado de  $\beta$ -(1,4)-2-amino-2-deoxiD-glucopiranososa (unidades desacetiladas) con residuos o no de N-acetil-D-glucosamina (unidades acetiladas); los que permite establecer la pureza del quitosano ya que depende del grado de desacetilación alcanzado en la quitina. (42)

El grado de desacetilación y el peso molecular del quitosano hacen que sea considerado un excelente material encapsulante, por lo que es considerado un potencial conservador de los compuestos bioactivos. Al unirse con sales como por ejemplo Alginato de sodio, se evidencia un aumento de la solubilidad del microgránulo, además de variar las propiedades de las partículas. (43) Otras propiedades que presenta el quitosano es ser biocompatible, biodegradable y ser mucoadhesible, este último se presenta por la interacción de las zonas iónicas de los grupos aminos cargados positivamente y la capa de moco cargado negativamente. (44)

Chavarri y col (2010) evaluaron la capacidad de perfeccionar la supervivencia de bacterias frente a condiciones simuladas del tracto gastrointestinal utilizando como encapsulantes alginato y quitosano, cuyo

resultado demostró que la utilización de ambos polímeros mejoró la estabilidad de la microencapsulación, a lo que concluyen que este recubrimiento es un eficaz suministro de células bacterianas en niveles apropiados para el colon, mantenido una supervivencia durante el jugo gástrico e intestinal simulado. (45)

Escobar (2016) evaluó el efecto del alginato de sodio y almidón de maíz como encapsulantes del extracto de brácteas de bugambilia, se desarrolló dos extractos uno etanol-acuoso y el otro acuoso, para la encapsulación se utilizó la técnica de extrusión cuyo resultado mostro un porcentaje de eficiencia de encapsulación de 76.92 % para el extracto acuoso y 79.35 % para el extracto etanol-agua, concluyendo que el proceso de microencapsulación es efectivo para la preservación de compuestos activos que fueron obtenidos de la brácteas de bugambilia. (46)

## **II. Hipótesis / Objetivos**

### **2.1 Hipótesis**

La administración del esferificado de la suspensión de la harina de Tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ presenta efecto gastroprotector en ratas.

### **2.2 Objetivos**

#### **Objetivo General:**

- Determinar el efecto gastroprotector de la administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ frente al etanol en ratas.

#### **Objetivos específicos:**

- Determinar el efecto de la administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ sobre los indicadores bioquímicos en el tejido gástrico frente al etanol en ratas.
- Determinar el efecto de la administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ sobre la morfología del tejido gástrico frente al etanol en ratas.

### III. METODOLOGÍA

#### 3.1 Tipo de Investigación (47)

Experimental puro, con grupo control y post prueba.

#### 3.2 Materiales

##### Material biológico

- Suspensión de harina de Tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’.
- *Rattus norvegicus* cepas Holtzman machos.

##### Equipos e instrumentos

- Balanza electrónica Radwag WTB- 200 Max. 200 g d=0,001g
- Centrifuga para tubos – Greetmed Modelo GT119-300
- Espectrofotómetro NV 203- Greetmed

##### Reactivos y fármacos

- Etanol Absoluto (Spectrum®)
- (5,5 '-ditiobis-(2-nitrobenzoico) Sigma® (DTN)
- Acido 2-tiobarbitúrico. Sigma®
- (Ácido Etildiaminotetraacético). Sigma® EDTA
- Fosfato ácido disodico sigma
- Sucralfato - SUCRAVET®

#### 3.3 Unidad de análisis

Rata macho con un peso de 220 g  $\pm$  20 g DE

#### 3.4 Tamaño de muestra

Se empleó 30 ratas machos

### 3.5 Variables

#### Variable independiente

Esferificado de la suspensión de harina de Tocosh de *Solanum Tuberosum* “papa”: La suspensión de harina de tocosh se obtendrá por medio de la decocción con agua y luego será esferificado. (33)

#### Variable dependiente

Efecto Gastroprotector: Efecto para defender la mucosa frente a diversos agentes agresivos (como el alcohol) por diversos mecanismos a la inhibición o neutralización de la liberación de ácido gástrico. (48)

### 3.6 Operacionalización de variables:

Variable	Dimensiones	Indicador	Categoría/ punto de corte	Escala de medición
Variable independiente: <b>Esferificado de la Suspensión de harina de Tocosh de <i>Solanum Tuberosum</i> ‘papa’</b>		Administración del esferificado de la suspensión de harina de tocosh de <i>Solanum tuberosum</i> ‘papa’	Dosis: 500 mg/kg de peso. Dosis: 1000 mg/kg de peso.	Razón
Variable dependiente: <b>Efecto gastroprotector</b>	Bioquímico	<ul style="list-style-type: none"> <li>% de incremento de GSH</li> <li>% de incremento de GSH total</li> <li>% de incremento de moco gástrico</li> <li>% de inhibición de lipoperoxidación</li> </ul>	Comparado con los grupos controles	Razón
	Morfológico	<ul style="list-style-type: none"> <li>Descripción Macroscópico: Índice de lesión.</li> <li>Descripción Histológico</li> </ul>		Nominal

### **3.7 Plan de Procedimiento:**

#### **3.7.1 Obtención de la muestra a ensayar**

La muestra tocosh fue recolectada en la Región Huancavelica es su estado seco, para luego ser enviada a la ciudad de Lima.

#### **3.7.2 Preparación del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* “papa”**

La harina fue sometida a decocción con agua y luego microencapsulado.

El procedimiento detallado se mantendrá en reserva porque el producto se encuentra en vía de obtención de patente por la UNMSM.

### **3.8. Diseño experimental**

#### **3.8.1 Acondicionamiento de los animales**

Los animales fueron adquiridos del Centro de Producción de la Universidad Nacional Agraria la Molina, los cuales fueron mantenidos en el bioterio de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos (UNMSM), recibiendo un periodo de adaptación de cinco días, con alimentación balanceada, y agua *ad libitum*, a una temperatura ambiental de 20 a 22°C y con 12 horas de luz y oscuridad.

#### **3.8.2 Evaluación del efecto gastroprotector:**

Para la inducción de la lesión gástrica se utilizó la técnica de Robert A. y cols., 1979, el cual se empleó etanol al 70% (10 mL/kg de peso corporal de la unidad de estudio). (49)

Los animales fueron distribuidos de manera aleatoria en cinco grupos (n=6), recibiendo el siguiente tratamiento, previo ayuno de 12 horas, vía peroral:

**Grupo I:** agua 10 mL/kg de peso

**Grupo II:** agua 10 mL/kg de peso

**Grupo III:** Sucralfato 500 mg/kg

**Grupo IV:** Esferificado de la suspensión de harina de 500 mg/kg de peso del animal

**Grupo V:** Esferificado de la suspensión de harina de 1000 mg/kg de peso del animal

Transcurrido una hora se le administró etanol al 70% vía peroral a los grupos II al V.

Después de una hora los animales fueron anestesiados con 0,2 mL de Pentobarbital sódico (Halatal<sup>(R)</sup>) para poder realizar laparotomía y extraer estómago.

El estómago fue lavado con NaCl 0,9% y abierto por la curvatura mayor para luego ser fijado en una plancha porosa para la evaluación macroscópica. Se seccionó dos porciones de la zona glandular para el análisis de los indicadores bioquímicos, el resto del tejido gástrico fue conservado en formol 10% tamponado en buffer fosfato pH 7,4 a 0,075 mol/L para el estudio histológico.

### **3.9 Determinación de Indicadores bioquímicos**

**Determinación del moco gástrico:** Para la determinación del moco gástrico se empleó el método modificado de Corner, 1974. (50)

**Preparación del homogenizado:** se pesó una sección de tejido gástrico de aproximadamente 0,2 g y luego fue homogenizado con buffer fosfato pH 7,4 a 0,01 mol/L en un volumen final de 2 mL.

El homogenizado fue centrifugado a 2500 RPM por un tiempo de 5 minutos, el sobrenadante obtenido fue empleado para la determinación bioquímica de GSH, GSH total y Lipoperoxidación, al cual denominaremos sobrenadante del homogenizado (SNH).

**Determinación de Glutación en tejido gástrico (GSH)** Se empleó el método de Sedlak y Lidnsay, 1968. (51), para el GSH total se agregó el buffer fosfato pH= 6,8 0,5 mol/L, 20 mg Vit. C y 10 mg ácido glioxílico para 20 mL de buffer.

**Determinación de los niveles de Lipoperoxidación (TBARs):** Se determinó los niveles de Lipoperoxidacion por el método de Buege y Aust (1978) (52) y modificado por Suárez (1995) (53)

### 3.10 Determinación de Indicadores Morfológicos

#### 3.10.1 Análisis macroscópico

Para la evaluación macroscópica se determinó el índice de lesión gástrica, para lo cual se empleó la escala de ulceración de Marhuenda (CYTED, 2005) donde considera los siguientes aspectos: coloración de la mucosa gástrica, pérdida de moco gástrico, edema, petequias, pérdida de pliegues, lesiones necro hemorrágicas (úlceras) (54) (ver Anexo 1)

Los resultados también fueron expresados en % de inhibición de lesión, el cual se determinó mediante la siguiente formula:

$$\% \text{ Inhibición lesión} = \frac{ILG \text{ II} - ILG \text{ Tto}}{ILG \text{ II}}$$

ILG II: índice de lesión gástrica del grupo II.

ILG Tto: índice de lesión gástrica por grupo de tratamiento.

#### 3.10.2 Análisis Histopatológico

El tejido gástrico fue mantenido en formol al 10% en buffer fosfato pH 7,4 0,01 mol/L y fue analizado por un tecnólogo médico y las lecturas fueron realizadas por el Dr. Mauro Ruiz Torres, médico patólogo de la Morgue de Lima; el cual observó los siguientes puntos: Infiltración de células Inflamatorias, zonas erosivas, regeneración de mucosa, neovascularización, hiperplasia de células mucosecretoras, ulceraciones.



### **3.11 Análisis de Datos**

Luego de realizar el diseño experimental, los datos fueron ingresados a una hoja de cálculo en MS-Excel 2010 y fueron procesados luego mediante el programa estadístico SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versión 20. Antes de ello se realizó un análisis descriptivo en media, mediana y desviación estándar.

Se aplicó la prueba de Shapiro Wilk, teniendo como resultados que los indicadores de lipoperoxidación, GSH, GSH total presentaron distribución simétrica y por consiguiente se ejecutó la prueba ANOVA, posteriormente se aplicó la prueba de Tukey para ver la diferencia entre grupos. Para los datos que presentaron distribución asimétrica (moco gástrico y GSH/GSSG) se aplicó el estadístico Kruskal Wallis y luego la prueba Mann-Whitney para ver la diferencia entre grupos.

### **3.12 Aspecto Ético**

Los animales fueron tratados y manipulados según las normas “Éticas de la experimentación animal y directrices legales y éticas contemporáneas de la Asociación Española de Bioética y Ética Médica” (55) y ley N° 30407, Ley de protección y bienestar animal. (56)

## IV. RESULTADOS

### 4.1 Niveles de moco gástrico

La tabla 1 muestra que la administración con etanol al 70% al grupo II presentó un menor nivel de moco gástrico en comparación con el grupo I, sin llegar a ser significativo.

El grupo de recibió Sucralfato (grupo III) presentó una mayor producción de moco gástrico (34.63%) comparado con el grupo II, siendo no significativo. Por otro lado, los tratamientos con dosis de esferificado de la suspensión de harina de tocosh de *Solanum tuberosum* “papa” (grupo IV y V) mostraron un incremento de moco del 172,99% y 324,97% respectivamente, ( $p < 0,05$ ) ambos grupos comparado con los grupos II y III.

**Tabla 1.** Niveles de Moco gástrico según grupo de tratamiento

Moco gástrico		
Grupos	Moco Gástrico* (ug/mL/g)**	% Incremento***
Grupo I	260,45 ± 83,14	-
Grupo II	186,99 ± 33,23	-
Grupo III	251,75 ± 52,47	34,63
Grupo IV	510,47 ± 193,59 <sup>(a)</sup> <sup>(b)</sup>	172,99
Grupo V	794,66 ± 241,05 <sup>(a)</sup> <sup>(b)</sup>	324,97

\*Prueba Shapiro-Wilk  $p < 0,05$ . Prueba Kruskal Wallis

\*\*Mediana ± IRQ

\*\*\* % Comparado con el grupo II

(a)  $p < 0,05$  comparado con el grupo II.

(b)  $p < 0,05$  comparado con el grupo III.

### 4.2 Niveles de lipoperoxidación en el tejido gástrico

El grupo II presentó un menor nivel de lipoperoxidación en comparación con el grupo I, aunque la diferencia no fue significativo. El grupo que recibió Sucralfato y luego etanol al 70% presentó un menor nivel de lipoperoxidación frente al grupo II, sin mostrar significancia. El grupo IV y V presentaron un mayor porcentaje de

inhibición, 42,96% y 40,06% respectivamente, ( $p < 0,05$ ) respecto al grupo II.

**Tabla 2.** Niveles de Lipoperoxidación según grupo de tratamiento

	Lipoperoxidación* (nmol/g)**	% Inhibición***
<b>Grupo I</b>	43,59 ± 10,90	-
<b>Grupo II</b>	37,17 ± 9,34	-
<b>Grupo III</b>	29,03 ± 8,65	21,91
<b>Grupo IV</b>	21,20 ± 5,52 (a)	42,96
<b>Grupo V</b>	22,28 ± 7,30(a)	40,06

\* Prueba Shapiro Wilk  $p > 0,05$ , Prueba ANOVA

\*\*Media ± DE (n=6)

\*\*\*Comparado con el grupo II

(a)  $p < 0,05$  comparado con el grupo II

### 4.3 Niveles del perfil de GSH

Se observó que la administración con etanol en el grupo II presentó niveles más bajos de GSH reducido y total en comparación con el grupo I, esta comparación no fue significativa. El grupo III (Sucralfato) se observa un mayor nivel del perfil GSH reducido frente al grupo II, sin embargo, la diferencia no fue significativa.

Los grupos experimentales IV y V mostraron niveles menores de perfil GSH y GSH total frente al grupo II. Frente al grupo III también mostraron niveles menores, el resultado de ambas comparaciones no son significativas.

**Tabla 3.** Niveles de perfil de GSH reducido, GSH total y GSH reducido/oxidado según grupo de tratamiento

	GSH Reducido*		GSH Total*		GSH/GSSG**	
	nmol/g***	%incremento	nmol/g***	%incremento	GSH/GSSG****	%incremento
<b>Grupo I</b>	127,00 ± 19,77	-	233,19 ± 31,01	-	1,21 ± 0,20	-
<b>Grupo II</b>	99,68 ± 23,01	-	185,39 ± 36,42	-	1,21 ± 0,40	-
<b>Grupo III</b>	108,92 ± 37,60	9,28	178,45 ± 60,56	-3,75	1,56 ± 0,16	28,9
<b>Grupo IV</b>	86,52 ± 19,15	-13,20	157,80 ± 45,15	-14,88	1,30 ± 0,28	7,4
<b>Grupo V</b>	88,64 ± 25,59	-11,08	179,36 ± 69,21	-3,25	1,03 ± 1,08	-14,87

\*Prueba Shapiro Wilk  $p > 0,05$ . Prueba ANOVA

\*\* Prueba Shapiro Wilk  $p < 0,05$ . Prueba Kruskal Wallis.

\*\*\*Media ± DE (n=6) en el ensayo GSH Total y GSH Reducido

\*\*\*\*Mediana ± IRQ en la relación GSH Reducido/Oxidado

#### 4.4 Nivel de lesiones gástricas

En el Grupo I se evidenció una coloración normal (rosado) en la mucosa gástrica, pliegues conservados, un conservado moco gástrico, ausencia de petequias, lesiones y edemas.

En el Grupo II se observó pérdida de color en la mucosa gástrica, pérdida de pliegues y severa pérdida de moco. Se evidenció lesiones sangrantes de amplia extensión y un número de petequias de 3 a 7. El índice de lesión obtenido en el presente grupo fue de  $77,0 \pm 36,8$ .

En el Grupo III se evidenció en varias muestras pérdida de color de las mucosas con pérdida de pliegues y severa pérdida de moco. El número de petequias en la mayoría fueron  $< 5$  pero solo una muestra fue  $>8$  y la presencia de una amplia extensión de lesiones, el índice de lesión presentado fue  $81,4 \pm 33,0$ .

En el Grupo IV se evidenció en la mucosa gástrica pérdida de color, pérdida de pliegues, este último la mayoría presentó una pérdida severa y solo dos presentaron pérdida leve, y presencia de edemas de intensidad moderada. Las petequias observadas en la mayoría son  $>8$ , solo uno está en el rango de 6 a 8. Lo anteriormente mencionado se refleja en el índice de lesión obtenido de  $77,6 \pm 33,3$ .

En el grupo V se evidenció pérdida de color de la mucosa gástrica con pérdida de pliegues y severa pérdida de moco, solo una muestra no presentó pérdida de moco y el número de petequias fue  $>8$ . El índice de lesión encontrado fue de  $64,42 \pm 31,7$ .

**Tabla 4:** Índice de lesión de tejido gástrico según grupo de tratamiento

Grupos	Índice de lesión	% Inhibición de lesión
Grupo I	0 ± 0,0	----
Grupo II	77 ± 36,8	---
Grupo III	81,43 ± 33,0	5,75
Grupo IV	77,57 ± 33,3	0,7
Grupo V	64,42 ± 31,7	16,3

\*Prueba Shapiro Wilk  $p > 0,05$ . Prueba ANOVA

\*\* Media ± D.E



**Figura 1.** Grupo I: Mucosa con coloración normal, moco conservado, pliegues preservados, ausencia de lesiones, petequias y edemas.



**Figura 2.** Grupo II: Pérdida de color de la mucosa gástrica, pérdida de pliegues y gran desprendimiento de moco. Gran extensión de lesiones sangrantes y existencia de petequias.



**Figura 3.** Grupo III: Pérdida de color de la mucosa, pérdida de pliegues y severa pérdida de moco.



**Figura 4.** Grupo IV: Pérdida de color de la mucosa, pérdida de pliegues, pérdida severa de moco gástrico.



**Figura 5.** Pérdida de color de la mucosa gástrica con pérdida de pliegues y severa pérdida de moco.

#### **4.5 Lecturas histológicas**

En la mayoría de los cortes histológicos del grupo I no se observó daño mucinoso, pero si se evidenció hiperplasia de células mucosecretoras y gastritis crónica leve profunda con actividad leve.

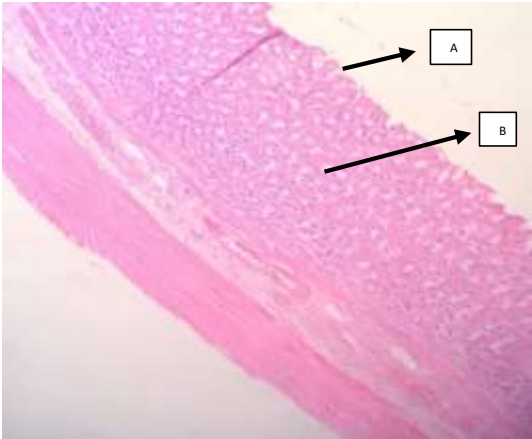
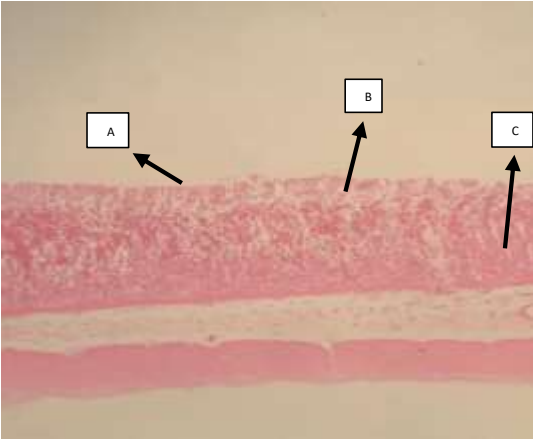
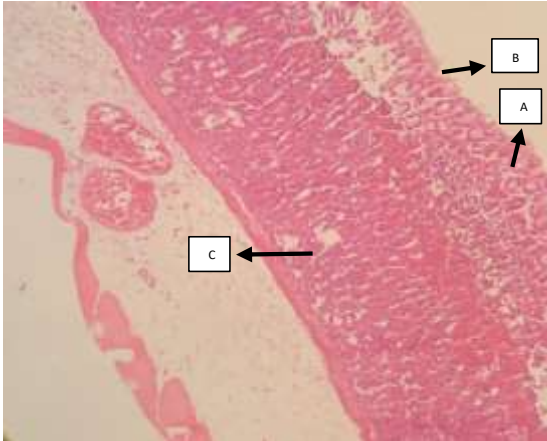
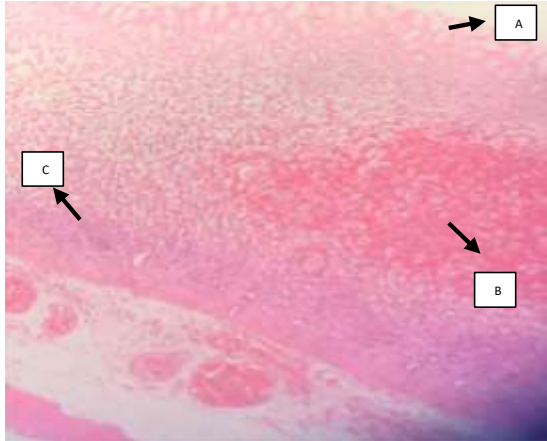
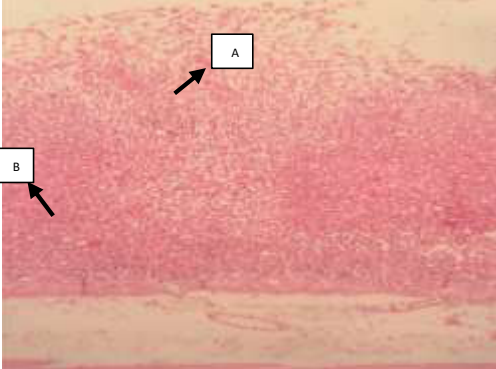
En el grupo II se observó gastritis crónica leve profunda con actividad leve, erosión activa focal de la mucosa, neovascularización profunda e hiperplasia de células mucosecretoras de grado leve. No hubo daño mucinoso y regeneración de la mucosa del 10 %.

En el grupo III se observó gastritis crónica leve profunda con actividad leve, erosión activa focal de la mucosa, neovascularización profunda e hiperplasia de células mucosecretoras de grado leve. No hubo daño mucinoso y regeneración de mucosa del 20 %.

En el grupo IV se evidenció gastritis crónica leve profunda con actividad leve, erosión activa focal de la mucosa, neovascularización profunda e hiperplasia de células mucosecretoras de grado leve. No hubo daño mucinoso, regeneración de mucosa del 5 %.

En el grupo V se evidenció gastritis crónica leve profunda con actividad leve, erosión activa focal de mucosa, neovascularización profunda e hiperplasia de células mucosecretoras de grado leve. No hubo daño mucinoso, regeneración de mucosa del 10%.



	
<p>Microfotografía 1. Grupo I: Se observa hiperplasia de células mucosecretoras (A). Gastritis crónica leve (B). Tinción H-E 4X</p>	<p>Microfotografía 2. Grupo II: Se observa hiperplasia de células mucosecretoras. (A) Erosión activa focal de mucosa gástrica (B). Gastritis crónica leve profunda con actividad leve. (C) Tinción H-E 4X</p>
	
<p>Microfotografía 3. Grupo III: Se observa hiperplasia de células mucosecretoras. (A) Erosión activa focal de mucosa gástrica. (B) Gastritis crónica leve. (C) Tinción H-E 40X</p>	<p>Microfotografía 4. Grupo IV: Se observa hiperplasia de células mucosecretoras. (A) Erosión activa focal de mucosa gástrica. (B) Gastritis crónica leve. (C) Tinción H-E 40X</p>
<div data-bbox="485 1431 1107 1816">  </div> <div data-bbox="485 1816 1107 1957"> <p>Microfotografía 5. Grupo V: Se observa erosión activa focal de mucosa gástrica. (A) Gastritis crónica leve profunda con actividad leve. (B) Tinción H-E 40X.</p> </div>	



## V. DISCUSIÓN

La medicina tradicional es considerada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la medicina más natural, los pueblos nativos e indígenas marcaron el inicio de la medicina tradicional como tratamiento de patologías. (57) Debido a modificaciones sociales, culturales y económicos a finales del siglo XX se revaloró la utilización de la medicina tradicional, así como también aumentó la investigación al respecto. (58)

En la actualidad se observa una preocupación mayor respecto a la salud y alimentación, surgiendo los llamados alimentos funcionales y nutraceuticos. El desarrollo de ambos en el mercado a nivel mundial, ha conllevado a la unión a nivel académico de las carreras de salud y nutrición, así como también la farmacéutica y la industria alimentaria, con el fin de desarrollar productos innovadores. (59)

Los alimentos nutraceuticos son definidos como aquellos alimentos que proveen un beneficio para la salud, incluida la prevención y tratamiento de alguna patología. (60) El consumo y comercialización de los nutraceuticos ha tomado importancia en los últimos años, al ser considerados productos inocuos y empleados para el tratamiento y prevención de enfermedades. (61)

En el presente estudio se evidenció en el grupo II que tras la inducción al daño con etanol al 70% mostró una disminución del nivel de glutatión (GSH), disminución de moco gástrico, sin embargo, disminuyó los niveles de lipoperoxidación. Respecto al daño morfológico se observó un alto índice de lesión, reflejada en la severa pérdida moco y pliegues como también presencia de lesiones sangrantes en gran extensión.

Lo obtenido en el grupo II, está relacionado con el efecto que ocasiona el etanol al estar en contacto con la mucosa gástrica, conllevando a un incremento del daño oxidativo mediante la formación de radicales libres intra y extracelulares. Durante este proceso se desarrolla una alta

producción del factor de necrosis tumoral alfa ( $\text{TNF-}\alpha$ ), debido a la presencia de radicales libres se observa la lipoperoxidación incrementada y un aumento de la apoptosis. (22) (62)

Los niveles menores de moco gástrico observados en el grupo II podría atribuirse al daño gástrico directo que ocasiona el etanol, esta lesión altera el endotelio vascular conllevando a una disminución de los niveles de óxido nítrico, produciendo una disminución de la permeabilidad vascular, que provocaría la supresión del flujo sanguíneo por consiguiente una reducción de la secreción del moco gástrico tal como se evidencia en el presente estudio. (63)

Respecto a los niveles menores de lipoperoxidación y GSH, esto se explicaría a que el tejido mantiene la relación GSH/GSSG en valores similares al grupo I. Lo obtenido se podrían relacionar a que el organismo frente al estrés oxidativo conlleva a la expresión de la enzima superóxido dismutasa (SOD), presente en el tejido del estómago, cuya actividad es dismutar el anión superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), que se forma por la agresión de etanol, produciendo  $\text{H}_2\text{O}_2$ . Este último es metabolizado por la enzima Glutatión Peroxidasa (GPx) convirtiéndolo en  $\text{H}_2\text{O}$ , esto significaría un consumo del GSH, causando una disminución de este antioxidante, lo cual podría también explicar el nivel bajo de GSH en el grupo II. (64)

Por otro lado, el GSH es el encargado de mantener el estado de redox en estados normales, por ello la relación GSH/GSSH debe ser superior a 100. En presencia de daño oxidativo hay una acumulación de GSSG lo que disminuye la relación, existiendo cambios en el estado redox lo que afecta el balance de proliferación, la diferenciación y la muerte celular. Por ello la menor lipoperoxidación que se evidencia el grupo II, se ve relacionado a los bajos niveles de GSH. (65)

Lo evidenciado en el grupo II también lo reportó Coronel (2016), Pérez (2018) y Segovia (2019), donde utilizaron etanol al 70% para la generación del daño gástrico, se observó la presencia de moco desprendido, pérdida

severa de pliegues, congestión de la mucosa, lo que se corrobora con los niveles bajos de moco gástrico obtenidos en los trabajos mencionados. (66) (67) (68) Segovia 2019, observó lesiones sangrentes de gran extensión similares al presente trabajo, así como también gran congestión de la mucosa y una alto índice de lesión. (68)

Huamán 2009 reportó, tras la administración de etanol al 96%, pérdida de pliegues, desprendimiento de moco, y un índice de lesión alto en comparación con los otros grupos, debido a la presencia de úlceras y petequias. (54) Por otro lado, Palomino 2010, tras la administración con etanol al 80% también se observó lesiones hemorrágicas, perdida de pliegues y moco desprendido, así como también una mucosa decolorada e hiperemia; a nivel bioquímico se evidencia bajos niveles de GSH y moco gástrico. (69)

El grupo III que recibió Sucralfato presentó, petequias menores de 5 y una muestra mayor de 8, pérdida de pliegues y severa pérdida de moco, las lesiones presentaron extensión considerable, con un índice de lesión alto en comparación con el grupo II. Además, se evidenció bioquímicamente un nivel mayor de moco y perfil GSH, mientras que los niveles de lipoperoxidación fueron menores. A nivel histológico se observó hiperplasia de células mucosecretoras de grado leve y daño mucinoso ausente.

El Sucralfato se transforma en una sustancia viscosa el cual se adhiere a proteínas en los sitios ulcerados, construyendo una barrera protectora contra acciones del ácido, la pepsina y la sal biliar, (70) también estimula la secreción de bicarbonato por la mucosa gástrica, mediante un intercambio iónico neutral. (71) Por otro lado, el Sucralfato estimula la liberación de prostaglandinas (PGE2) a nivel de la luz gástrica, teniendo una acción citoprotectora. (72) Lo que guardaría relación con los niveles de moco encontrado.

Otro mecanismo de acción del Sucralfato es lazo con el factor de crecimiento epidérmico (EGF) que es un agente citoprotector y es el encargado de estimular el crecimiento celular y la proliferación celular facilitando la regeneración de la mucosa dañada, a la vez contribuye al aumento del flujo sanguíneo ayudando así a proteger la microcirculación, cuya función es proporcionar nutrientes, oxígeno, bicarbonato, así como probablemente precursores para la liberación de prostaglandinas. También, permite que se formen nuevas células para que puedan reparar la superficie la cual depende de la zona proliferativa, esta última contribuye a la restitución del epitelio superficial de forma rápida y limita la lesión por agentes como el alcohol, los ácidos o álcalis. (70) (73) Lo que explicaría la regeneración de la mucosa gástrica.

Lo evidenciado en el grupo III, fue reportado por Segovia 2019, quien describió datos semejantes a excepción del indicador de moco gástrico, que estaba disminuido. Por otro lado, Romero 2017 también observó el indicador moco gástrico y la GSH elevado y lipoperoxidación disminuido. Sandoval 2015 utilizó el Sucralfato (30 mg/kg), donde reportó un nivel de lipoperoxidación menor similar al presente trabajo, sin embargo, el porcentaje de índice de lesión es menor a comparación de lo reportado en nuestro estudio. En el 2007 Nagy reportó que Sucralfato a dosis de 500 mg/kg previno el descenso de los niveles de GSH y GSH/GSSH, utilizando el fármaco como tratamiento preventivo.

El tratamiento con el esferificado de la suspensión de la harina de Tocosh de *Solanum Tuberosum* “papa” presentó mayor nivel de moco gástrico y de lipoperoxidación, en cambio, el grupo IV (500 mg/kg) evidenció mayor nivel de la relación GSH/GSSG, respecto al grupo II. Además, se observó una menor lesión gástrica en ambos grupos principalmente en el grupo IV. A nivel histológico se observó hiperplasia de las células mucosecretoras de grado leve y ausencia de daño mucinoso.

Varias investigaciones mencionan la presencia de diversos metabolitos secundarios como compuestos fenólicos, siendo el ácido clorogénico el

más abundante, esteroides, triterpenos, alcaloides, cumarinas, flavonoides y taninos en el tocosh de *Solanum tuberosum* papa, así como también la papa aporta vitamina C,  $\alpha$ -tocoferol, en cantidades pequeñas alfa y beta carotenos, quercetina y kaempferol, (30) (25) (26) (27) (29) (31) (32) Yábar 2017 reportó un incremento de bacterias ácido lácticas (BAL) en el tocosh de papa, dentro de ellos destaca a los *Lactobacillus brevis* y *Lactobacillus acidophilus*. (74) En otro estudio se atribuyó la capacidad antioxidante de la papa a la presencia de compuestos fenólicos (30); coincidiendo con el estudio de Singh et al (2011) que lo atribuye a un polifenol principal, el ácido clorogénico, presente específicamente en la cáscara de papa. (75)

Los menores niveles de lipoperoxidación en los grupos IV y V frente al grupo II podrían relacionarse con la capacidad antioxidante que presenta los compuestos fenólicos como el ácido clorogénico, así como también de pequeñas cantidades de quercetina y kaempferol. (76) Estos compuestos fenólicos tienen la característica de ser grandes donadores de hidrógeno, capaces de atrapar e inhibir la producción de radicales libres. Además, actúan como tampones y capturan radicales libres generando el radical flavínico, una especie menos reactiva. (77)

Se ha reportado que el ácido clorogénico presente en el tocosh de papa, presenta capacidad antioxidante. Esta sustancia debido a su estructura polifenólica le confiere la capacidad de captar radicales libres, evitando así el daño oxidativo. (78) Rojas et al 2016, evaluó los compuestos fenólicos con capacidad antioxidante presente en la papa, mencionando al ácido clorogénico como el metabolito secundario más abundante capaz de inhibir el estrés oxidativo y aumentar la defensa antioxidante. (79)

Así mismo, Gao et al (2019) menciona que el ácido clorogénico actúa como agente antiinflamatorio inhibiendo al  $\alpha$ -TNF, IL1 e IL6 y hay un aumento de la IL10, también inhibe la apoptosis a través de la vía de señalización MAPK / ERK / JNK. (80) Por otro lado, Bangun (2017) reporta el efecto del alginato líquido sobre la mucosa gástrica, evidenciándose el

cambio a gel de ácido algínico, este gel presenta propiedades mucoadhesivas actuando como un agente mucoprotector mejorando la lesión o curación de la úlcera, el alginato contribuye al aumento de hexosamina que son glucoproteínas que constituyen el moco gástrico (81), esto podría explicar los niveles altos de moco gástrico y también el menor índice de lesión y regeneración de la mucosa.

Se evidencia niveles menores de GSH y GSH total en los grupos experimentales (IV y V), sin embargo, hay un incremento en la relación GSH/GSSG en el grupo que recibió el esferificado de Tocosh de papa a dosis de 500 mg/kg, lo que podría explicarse a la presencia de algunos compuestos, como los flavonoides. Un estudio menciona que el ácido clorogénico contribuye a la reducción del estrés oxidativo y mejora la biodisponibilidad del óxido nítrico inhibiendo la producción de especies reactivas de oxígeno, así como también contribuye al aumento de la expresión del superóxido dismutasa, catalasa y glutatión peroxidasa. (82) Shiyomaya et al (2013) también reportó, que tras la administración de ácido clorogénico en ratas con úlceras gástricas, aumentó de los niveles de SOD, GPx y GSH en el tejido gástrico. (83) Lo que podría explicar el aumento de la relación GSH/GSSG en el presente estudio

Por otro lado la actividad antioxidante también se podría relacionar con el ácido ascórbico presente en la papa (25) (26), cuya función es actuar como donador de electrones, así como mantener estables los niveles de vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol) y disminuir la peroxidación lipídica. (84) El ácido ascórbico rapta especies reactivas de oxígeno y nitrógeno, y abastece de electrones a las formas reducidas de ciertos antioxidantes para poder regenerarlos como el GSH,  $\beta$ -caroteno y flavonoides. (85) Lo que guardaría relación con los menores niveles de lipoperoxidación y el incremento de la relación GSH/GSSG.

El  $\alpha$ -tocoferol presente en la papa, es considerado un antioxidante liposoluble encargado de proteger la membrana celular frente al daño peroxidativo del radical peróxido ( $\text{ROO}\cdot$ ). (85) Por otro lado, el tocosh de

papa tras el proceso de fermentación, presenta una importante función probiótica debido a la presencia de *Lactobacilos*. (28) Según Sandoval (2015) la mezcla de  $\alpha$ -tocoferol y probióticos contribuye a disminuir los niveles de lipoperoxidación, (30) lo que explicaría lo encontrado en los grupos tratados con el esferificado de tocosh.

Romero L, menciona que el tocosh de maíz y de papa tienen similares microorganismos, como los *Lactobacillus*. (34) Quillama et al (2012) demostró la presencia de un 80% de *Lactobacillus* en el tocosh de papa, (86) así mismo en otro estudio mencionan que tras la administración de probióticos como el género *Lactobacillus*, mostraba efectos gastrointestinales beneficiosos. (87) Lo cual se podría relacionar con lo mencionado en el anterior párrafo.

Por otro lado, la presencia de almidón, amilopectina y amilosa del tocosh de papa le confiere una característica mucilaginoso, esta propiedad puede conllevar a la formación de una barrera protectora. Sandoval et al (2015), atribuyó la capacidad protectora del tocosh de papa a los componentes del almidón debido a su acción demulcente sobre la mucosa gástrica. (30) Otro estudio realizado por Sandoval en el 2010, reportó que el almidón de papa tiene la propiedad de adsorberse en las superficies, de esa forma al adherirse a la mucosa actuaría como una barrera protectora frente a una agresión, como el etanol. (88) Por otro lado, Arianto (2016) reporta que la matriz esférica de alginato-quitosano al entrar en contacto íntimo con la mucosa del estómago, debido a su propiedad mucoadhesiva, ayuda a la liberación lenta del principio activo para ejercer su función. (89) Podría justificar el menor índice de lesión y lo encontrado a nivel histológico.

El tocosh de papa presenta bajas concentraciones de quercetina, Kaempferol y taninos, Hatahet 2016 demostró que la quercetina presenta un efecto antiinflamatorio ya que es capaz de inhibir las IL1b, IL-6 y IL-8, suprimiendo la transducción de señales inflamatorias como del factor de transcripción nuclear Kappa B, impidiendo que se adhiera al ADN, por consiguiente, evitar el daño mitocondrial y la muerte celular. (90) Por otro

lado Martínez (2002), reportó que el Kaempferol incrementa la liberación de prostaglandinas, estimulando la secreción de bicarbonato, provocando así la reducción de la exfoliación celular, incrementando el flujo sanguíneo mucosal y protegiendo la barrera de la mucosa gástrica. (91) Otro estudio menciona que los taninos, debido a su acción astringente contribuye a precipitar microproteínas en la zona ulcera, formando una capa impermeable, ayudando a la regeneración de los tejidos de la mucosa. (92) Estos sucesos podrían explicar lo evidenciado en el corte histológico y el bajo índice de lesión.

Una de las limitaciones del estudio fue no tener la disponibilidad de ratas machos con las características adecuadas para el estudio. Por otro parte, la demora de la entrega de las imágenes de los cortes histológicos y macroscópicos lo que ocasionó la demora en la presentación del trabajo.



## VI. CONCLUSIONES

- La administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* “papa” incrementó la producción de moco, de la relación GSH/GSSG y disminuyó los niveles de lipoperoxidación en el tejido gástrico en ratas
- La administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ produjo una menor lesión del tejido gástrico a nivel macroscópico e histológico en ratas.
- La administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ presenta efecto gastroprotector frente al etanol en ratas.

## VII. RECOMENDACIONES

- Determinar los metabolitos secundarios presentes en el esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* “papa”.
- Determinar la composición química del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* “papa”.
- Evaluar el efecto gastroprotector del Alginato y Quitosano
- Se sugiere realizar estudios posteriores que permitan evaluar el consumo y aceptabilidad del esferificado de la harina de tocosh de *Solanum tuberosum* “papa” en la población.

## VIII. REFERENCIA BIBLIOGRAFÍA

1. Duquesne AA, Rodríguez PY, Orellana MA. Caracterización clínico, epidemiológico, endoscópica, anatomopatológica y microbiológica de pacientes con gastritis. Policlínico 19 de Abril. 2012-2016. Cuba y Salud. 2017; 12(3): p. 39-45.
2. Romero BC, Castellanos GL, Fuentecilla JS, García DM, Pérez VE. Caracterización clínico-epidemiológica de pacientes ingresados con úlcera péptica. Rev Inf Cient. 2016; 95(5): p. 683-691.
3. Castillo O, Maguiña J, Benites H, Chacaltana A, Guzmán E, Dávalos M, et al. Prevalencia de *Helicobacter pylori* en pacientes sintomáticos de consulta externa de la Red Rebagliati (EsSalud), Lima, Perú, en el período 2010-2013. Sociedad de Gastroenterología del Perú. 2016; 36(1): 49-55.
4. Lechuga H, Salas HI. Estudio para la instalación de una planta productora de mazamorra de tocosh con maca, quinua y leche. Ingeniería Industrial. 2013; 31: p. 115-140.
5. Ccapa E. Estudio del mercado del tocosh (Tuqush) (*Solanum andigenum* fermentado-putrefacto) y comercialización en la ciudad de Arequipa [Tesis], editor. Arequipa: Universidad Nacional de San Agustín; 2017.
6. Parzanese M. Tecnologías de la industria alimentaria: Microencapsulación. Ficha N°20. Alimentos Argentinos-MinAgri. 2013;; p. 1-12.
7. Guzmán GE. Resangrado de la úlcera péptica en pacientes con y sin enfermedad renal crónica. Horiz Med. 2018; 18(4): p. 16-23.
8. Brito G, Rodríguez OI, Nicolau E, Rojas Y, Trujillo YL. Utilidad del diagnóstico serológico de *Helicobacter Pylori* en pacientes con úlcera gastroduodenal. Arch Med Camaguey. 2018; 22(2): p. 214-223.
9. Castellanos M, Solís U, Faure A, Villaurrutia Y. Gastropatía por antiinflamatorios no esteroideos en pacientes con enfermedades reumáticas. Revista Cubana de Reumatología. 2014; 3(1): p. 356-64.
10. Pareja A, Navarrete P, Parodi J. Seroprevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en población adulta de Lima, Perú 2017. Horizonte Médico. 2017; 17(2): p. 55-58.
11. Arroyo J, Bonilla P, Moreno L, Ronceros G, Huamán J, Ruez E, et al. Efecto gastroprotector y antisecreto de un fitofármaco de hojas de matico (*piper aduncum*). Rev Peru Med Exp Salud Pública. 2013; 30(4): p. 608-15.
12. Coste P, Hernández V. Actualización en enfermedad ácido péptica. Rev CI EMed. 2015; 5(1): p. 11-18.

13. Perez E, Abdo J, Bernal F, Kershenobich D. Gastroenterología. 1st ed. Mexico: Mc. Graw. Hill; 2012.
14. Navarro A. Anatomía quirúrgica del estómago y duodeno. [Online]; 2009. Available from: <http://www.sacd.org.ar/dcero.pdf>.
15. Gartner L, Hiatt J. Texto Atlas de Histología. McGraw-Hill Interamericana.México; 2008.
16. Rodriguez D, Alfaro A. Actualizacion de la Fisiologia Gástrica. Medicina Legal de Costa Rica. 2010; 27(2): 59-68.
17. Diaz L. Gastric mucosa : Protective mechanisms and harmful effects of acetylsalicylic acid. Physiological and biochemical approaches. Med e Investig. 2015; 3(1): 100-103.
18. Tornawski A. Mecanismos Celulares y Moleculares de la Mucosa Gástrica: La Injuria a la Mucosa y la acción protectora de los antiácidos. Revista de Gastroenterología del Perú. 1995; 15(1): p. 74-80.
19. Valdivia M. Gastritis y Gastropatías. Rev. Gastroenterol. Perú. 2011; 31(1): p. 38-48.
20. Torres F, Torres C. Fisiopatología molecular en la infección. Salud Uninorte. 2016; 32(5): p. 500-512.
21. Zolezzi F. Gastritis atrófica y *Helicobacter pylori*. Revista de Gastroenterología del Peru. 2002; 22(3).
22. Fernández JC. Incidencia actual de la gastritis: una breve revisión. Rev CENIC Ciencias Biológicas. 2014; 45(1): p. 10-17.
23. Garcia A, Esmérita FM, Isidro D. Técnica de conservación de alimentos: El tocosh Lima: Universidad Nacional Federico Villareal; 2005.
24. Cárdenas GJ. La papa como ventaja competitiva. , Pensamiento Crítico. Report No.: 12.
25. Brow C. Antioxidants in potato. American jornal of potato research. 2005; 82(2): p. 163-172.
26. Navarre D, Goyer A, Shakya R. Nutritional Value of Potatoes: Vitamin, Phytonutrient, and Mineral Content. In Sigh J KLC. Advances in potato chemistry and technology. 1st ed.; 2009. p. 395-424.
27. Andre C, Oufir M, Guignard C, Hoffman L, Haus- man J, Evers D, et al. Antioxidant profiling of native Andean potato tubers (*Solanum tuberosum* L.) reveals cultivars with high levels of  $\beta$ -carotene  $\alpha$ -tocopherol, chlorogenic acid, and petanin. J Agric Food Chem. 2007; 55: p. 10839-49.
28. Jimenez C, Espinoza D. Tipificación y determinación de los cambios en la composición de la microbiota presente en los distintos procesos de elaboración del tocosh de papa

- (*Solanum tuberosum*). [Tesis] ed. Lima: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga ; 2019.
29. Tenorio J. Efecto antioxidante y citoprotector del tocosh de *Solanum tuberosum* "papa" en la mucosa gástrica de animales de experimentación. Lima - 2013. [Tesis] ed. Huamanga: Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga ; 2014.
30. Sandoval MH, Tenorio J, Tinco A, Loli RA, Calderón S. Efecto antioxidante y citoprotector del tocosh de *Solanum tuberosum* ‘papa’ en la mucosa gástrica de animales de experimentación. *An Fac med.* 2015; 76(1).
31. Naupari G, Arias G, Amarillo A. Estudio químico bromatológico y de la actividad antimicrobiana del tocosh. *Bol Soc Quim Perú.* 1993; 59(2)(87-92).
32. Gutierrez D, Pisconte C. Análisis toxicológico y estudio fitoquímico del extracto hidroalcohólico de Tocosh Lima: Universidad Norbert Wiener; 2010.
33. Loli RA, Sandoval MH, Callohuari R, Mundaca LA. Tratamiento regenerativo de la mucosa gástrica con la mazamorra de tocosh de papa, en animales de experimentación. *An Fac med.* 2016; 3(4): p. 91-97.
34. Romero Perez LA. Efecto gastrorregenerador de la ingesta de “mazamorra de tocosh” de *Zea mays* frente al daño inducido por etanol en ratas. [Tesis de Licenciatura] ed. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2017.
35. García C, Fernández M, Castiñeira M, López O, Nogueira A. Desempeño del método cromatográfico para el estudio de estabilidad del aceite de hígado de tiburón microencapsulado empleando acetato de quitosano. *Ars Pharm.* 2016; 57(3): p. 111-119.
36. González R, Pérez J, Morón L. Efecto de la Microencapsulación sobre la Viabilidad de *Lactobacillus delbrueckii* sometido a Jugos Gástricos Simulados. *Información Tecnológica.* 2015; 26(5): p. 11-16.
37. Hernadez C, Iliana A, Ventura J, Belmares R, Contreras J, Álvarez G, et al. La microencapsulación de bioactivos para su aplicación en la industria. *ICIDCA.* 2016; 50: p. 12-19.
38. Rivera E. Evaluación de la capacidad de esferificación de quitosano como sustituto de alginato en la elaboración del falso caviar. [Tesis para optar la licenciatura ] ed. Quito: Universidad Central del Ecuador; 2013.
39. Aguayo R, Contreras M, Hernández B, Vázquez D. Gelificación de Alginatos. Centro Universitario Anglo Mexicano de Morelos, S.C., Ciencias Biomédicas y Químicas.
40. Lupo B, González C, Maestro A. Microencapsulación con alginato en alimentos. Técnicas y aplicaciones. *Revista Venezolana de Ciencia y Tecnología de Alimentos.* 2012; 3(1): p. 130-151.

41. Lopretti M, Olazabal L. Microencapsulación de microorganismos *Kluyveromyces marxianus* en diferentes sistemas y materiales. Evaluación de su actividad biológica en la producción de bioetanol a partir de materiales lignocelulósicos. Rev. Iberoam. Polim. 2014; 15(1): p. 55-65.
42. Herrera A, Acevedo MT, Castro MI, Marrugo LJ. Preparación de Nanopartículas de Quitosano Modificadas. Revista EIA. ; 12(3).
43. Flores I, Jiménez M. Microencapsulación de compuestos activos con quitosano. Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos. 2013; 7(1): p. 48-56.
44. Villaruel L. Elaboración y evaluación de microesferas mucoadhesivas preparadas a través de la técnica de gelificación iónica utilizando alginato sódico y quitosano. [Tesis] ed. Riobamba: Escuela Superior Politécnica de Chimboraz, Escuela de Bioquímica y farmacia; 2015.
45. Chávarri M, Maraño I, Ares R, Ibáñez F, Marzo F, Villarán M. Microencapsulation of a probiotic and prebiotic in alginate-chitosan capsules improves survival in simulated gastro-intestinal conditions. International Journal of Food Microbiology. 2010; 142: p. 185-189.
46. Escobar A. Evaluación de la protección y liberación del extracto de Bugambilia ( *Bougainvillea* sp.) encapsulado en perlas de alginato y almidón de maíz. Universidad Autónoma del estado de México. Facultad de Química ed. México: [Tesis]; 2016.
47. Hernández R. Metodología de la Investigación. sexta ed. México: MCGRAW-HILL / INTERAMERICANA EDITORES SADC; 2014.
48. Tornawski MD. Mecanismos Celulares y Moleculares de la Mucosa Gástrica: La Injuria a la Mucosa y la acción protectora de los antiácidos. Revista de Gastroenterología del Perú. 1995; 15(1).
49. Robert A, Nezamis J, Lancaster C, Hancher A. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. Gastroenterology. 1979; 77: p. 433-43.
50. Corne SJ, Morrissey SM, Woods RJ. Proceedings: A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. The Journal of physiology. 1974; 242(2): p. 116-117.
51. Seldlak J, Lindsay H. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal Biochem. 1968; 205: p. 192-205.
52. Buege J, Aust E. Microsomal lipid peroxidation. Methods Enzymol. 1978; 52: p. 302-10.
53. Suarez S. Detoxificación hepática y defensa antioxidante por efectos de xenobióticos alimentarios. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. 1995.
54. CYTED. Tecnología para el desarrollo. In Investigación; 1995.

55. Pardo C. Ética de la Experimentación Animal. Directrices Legales y Éticas Contemporáneas. Departamento de Humanidades Biomédicas. 3ª edición. Universidad de Navarra. 2005.
56. Legislativo P. Ley N° 30407- Ley de Protección y Bienestar Animal. Diario El Peruano.. [Online].; 2016. Available from: <https://busquedas.elperuano.pe/normaslegales/ley-de-proteccion-y-bienestar-animal-ley-n-30407-1331474-1/>.
57. Soria N. Las plantas Medicinales y su aplicación en la Salud Pública. Rev. Salud Pública de Paraguay. 2018; 8(1): p. 1-2.
58. Morales MA. Fitoterapia, medicamentos herbales y automedicación. Plantas Medicinales y Medicina Natural ed. Santiago de Chile: Editorial RC y MB; 2015.
59. Valenzuela A. Alimentos funcionales, nutraceuticos y foshu: ¿ vamos hacía un nuevo concepto de alimentación? Rev Chil. 2014; 41(4): p. 198-204.
60. Iglesias M, Estrada H, Bahamón M. Oportunidades de mercado para alimentos nutraceuticos desde la psicología del consumidor. Revista GEON. 2017; 4(2): p. 81-87.
61. Rojas S, Lopera J, Uribe A, Perilla N, Marín J. Consumo de nutraceuticos, una alternativa en la prevención de las enfermedades crónicas no transmisibles. Revista Biosalud. 2015; 14(2): p. 91-103.
62. Estruch R. Efectos del alcohol en la fisiología humana. Adicciones. 2002; 14(1): p. 43-59.
63. Salman R, Siddiqua A, Muhammad S, Shabbir A, Naseem N. Oxyresveratrol ameliorates ethanol-induced gastric ulcer via downregulation of IL-6, TNF- $\alpha$ , NF- $\kappa$ B, and COX-2 levels, and upregulation of TFF-2 levels. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2019; 110: p. 554-560.
64. Miranda J, Bañares R, Vaquero J. The Gastrointestinal System: Anatomy and Sources of Oxidative Stress. Elsevier. 2017.
65. Cisneros R, Oré R, Arnao I, Suarez S. Relación de glutatión reducido/oxidado (GSH/GSSG) en ratas diabéticas tratadas con maca (*Lepidium meyenii* walp). An Fac med. 2011; 72(2): p. 107-11.
66. Coronel Araujo E. Efecto regenerador del extracto acuoso de semilla de linum usitatissimum (linaza) sobre la mucosa gástrica con úlcera inducida por etanol en ratas. [Tesis para optar el grado de Licenciatura] ed. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2016.
67. Pérez Azurza EA. Efecto regenerador del extracto hidroetanólico seco de hojas de *Psoralea glandulosa* ( culén ) sobre tejido gástrico con úlceras inducidas por etanol en ratas. [Tesis para optar el grado de Licenciatura] ed. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2018.
68. Segovia Sumarriva BL. Efecto gastrorregenerador de la administración del extracto hidroetanólico de hojas de *Moringa oleífera* (moringa) sobre úlceras gástricas inducidas

por etanol en ratas. [Tesis para optar el grado de licenciatura] ed. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2019.

69. Palomino M, Huamán OG, Béjar E, Jurado B, Palomino C. Evaluación gastroprotectora del extracto hidroalcohólico de hojas de *Guilleminea densa* ( Hum. Bonpl. ex Willd.) Moq. ( *Sanguinaria* ) en úlceras inducidas con etanol. *Rev Acad Perú Salud*. 2010; 17(2): p. 55-60.
70. Lindkaer S, Funch P. Role of Sucralfate in Peptic Disease. *Dig Dis*. 1992; 10: p. 153-161.
71. Crampton J, Gibbons L, Rees W. Stimulation of amphibian gastroduodenal bicarbonate secretion by sucralfate and aluminium: role of local prostaglandin metabolism. *Hope hospital*. 1988; 29: p. 903-908.
72. Crampton J, Gibbons L, Rees W. Effects of sucralfate on gastroduodenal bicarbonate secretion and prostaglandin E2 metabolism. *The American Journal of Medicine*. 1987; 83: p. 14-18.
73. Hollander D, Tarnawski A. The Protective and Therapeutic Mechanisms of Sucralfate. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 1990; 25(173): p. 1-5.
74. Yábar E, Reyes V. Caracterización fisicoquímica y microbiológica del tocosh de papa (*solanum tuberosum*) durante su elaboración. *Prospectiva Universitaria*. 2017;; p. 31-36.
75. Singh A, Sabally K, Kubow S, Donnelly D, Garipey Y, Orsat V, Raghavan G. Microwave-Assisted Extraction of Phenolic Antioxidants from Potato Peels. *Molecules*. 2011; 16: p. 2218-2232.
76. Peña C, Restrepo L. Compuesto Fenólicos y Carotenoides en la papa: Revisión. *Actualización en Nutrición*. ; 14(1): p. 25-32.
77. Martin DA. Los Compuestos Fenólicos: Un acercamiento a su biosíntesis, síntesis y actividad biológica. *Revista de Investigación Agraria y Ambiental*. 2018; 9(1): p. 1-24.
78. Ruiz S, Trejo J, Guerrero C, Muñoz P, Cavia M, Herreos M, Coma M. Estrés oxidativo en el infarto cerebral. *Rev Electron Biomed / Electron J Biomed*. 2010; 3: p. 21-26.
79. Rojas C, Vásquez V. Phenolic compounds with antioxidant capacity of the native Andean potato (*Solanum tuberosum* L.) Huagalina variety in La Libertad-Perú. *Scientia Agropecuaria*. 2016; 7(3): p. 333-340.
80. Wenyan G, Wang C, Li Y, Tianjiao S, Zhuolin W, Xiaoqian W, et al. Chlorogenic Acid Attenuates Dextran Sodium Sulfate-Induced. *BioMed Research International*. 2019;; p. 1-13.
81. Bagun H, Arianto A, Astya R, Sinregar G. The comparison of the effect between alginate-based raft-forming liquid and alginate liquid on gastroesophageal reflux disease and gastric ulcer in rats. *Asian J Pharm Clin Res*. 2017; 10(12): p. 105-110.



82. Stella J, Mandarano M, Shuta D, Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: In vitro, cellular, animal, and human studies. *Pharmacological Research*. 2007; 55: p. 187-198.
83. Shimoyama A, Santin J, Machado I, et al. Antiulcerogenic activity of chlorogenic acid in different models of gastric ulcer. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2013; 386: p. 5-14.
84. Andresen M, Regueira T, Leighton F. Estrés oxidativo en el paciente crítico. *Rev Méd Chile*. 2006; 134: p. 649-656.
85. Konigsberg Fainstein M. Radicales libres y estrés oxidativo, Aplicaciones médicas: Martínez Moreno M; 2008.
86. Quillama E, S. Dávila, A. Medina, C. Avalos, D. Paredes. Evaluación de la biodiversidad láctica de tocosh, alimento fermentado tradicional de Perú. En Reunión Científica del ICBAR. Lima: Instituto de Investigación de Ciencias Biológicas “Antonio Raimondi”, Facultad de Ciencias Biológicas. 2012;; p. 80.
87. Manzano C, Estupiñan D, Poveda E. Efectos clínicos de los probióticos: que dice la evidencia. *Rev. Chil. Nutr*. 2012; 39(1): p. 98-110.
88. Sandoval M, Huamán O, Oré R, Loli A, y Ayala S. Efecto antioxidante y citoprotector del *Solanum tuberosum* (papa) en la mucosa gástrica de animales de experimentación. *Fac med UNMSM*. 2010; 71(3).
89. Arianto A. Antiulcer Effect of Gastroretentive Spherical Matrices of Alginate-Chitosan Containing Ranitidine HCl. *International Journal of PharmTech Research*. 2016; 9(5): p. 342-352.
90. Hatahet T, Morille M, Hommoss A, Devoisselle JM, Müller RH, Bégu S. Quercetin topical application , from conventional dosage forms to nanodosage forms. *Eur J Pharm Biopharm*. 2016; 108: p. 41-53.
91. Martínez S, González J, Culebras J, Tuñon M. Los flavonoides: propiedades y acciones antioxidantes. *Nutr Hosp*. 2002; 17: p. 271-278.
92. Sumbul S, Aftab M, Mohd A. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *J Pharm Biol Sci*. 2011; 3(3): p. 361-367.

## Anexo I

### Escala de ulceración del Marhuenda (CYTED).

Indicadores	Puntos
Pérdida de pliegue de mucosa	01
Decoloración de la mucosa:	
Normal	00
Hiperhemica	01
Descolorida	01
Edema:	
Leve	01
Morado	02
Intensa	03
Pérdida de moco:	
Leve	01
Moderada	02
Intensa	03
Número de petequias:	
Leve (1-3)	01
Moderado (4-6)	02
Intensa	03
Lesiones necrohemorrágicas (úlceras)	
Hasta 1mm	01
Mayor de 1mm	01 puntos x mm
Perforadas	05 puntos x mm

## Anexo 2

### Administración del esferificado de la suspensión de la harina de tocosh de “*Solanum tuberosum*” (papa)

#### Fotografía N° 1 Canulación del animal



#### Fotografía N° 2 Canulación del animal



### **Anexo 3**

#### **Imágenes del procesamiento de la tesis**

**Fotografía 4. Proceso de extracción de estómago.**



**Fotografía N° 4. Estómago tamponado en buffer para su próximo análisis.**



**Fotografía 5. Procesamiento de las muestras de estómago**



**Figura N° 6 Extendiendo el estómago**



**Figura N° 7 Equipo utilizado durante el procesamiento**



**Figura N° 7 Corte de porción de estómago para su análisis**

